



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina I

Síndrome Pós-Paragem Cárdio-Respiratória: Fisiopatologia, Tratamento e a Importância do Controlo da Temperatura

Bruno Miguel Romão Nabais Correia

JUNHO'2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina I

Síndrome Pós-Paragem Cárdio-Respiratória: Fisiopatologia, Tratamento e a Importância do Controlo da Temperatura

Bruno Miguel Romão Nabais Correia

Orientado por:

Doutor João Gouveia

JUNHO'2017

Resumo

A Paragem Córdio-Respiratória (PCR) de etiologia cardíaca, que ocorre fora do ambiente hospitalar, é uma das principais causas de morte em países desenvolvidos e mesmo após uma reanimação bem sucedida continua a ser responsável por uma elevada mortalidade e morbilidade. A rápida actuação perante a PCR vai determinar substancialmente o prognóstico do doente, no entanto é igualmente importante actuar após a reanimação cardíaca para evitar as lesões que ocorrem durante a Síndrome Pós-Paragem Córdio-Respiratória (SPPCR). A hipotermia terapêutica (HT)/controlo da temperatura (CT) é uma das opções terapêuticas disponíveis que procura minimizar um dos mecanismos responsáveis pela SPPCR, a lesão cerebral pós-PCR. Em 2003 a HT foi pela primeira vez recomendada pela *International Liaison Committee on Resuscitation* por ter demonstrado uma diminuição da mortalidade e por ser neuroprotectora. Contudo em 2013 novos estudos vieram colocar em causa a recomendação anteriormente proposta, sugerindo que não haverá benefício em diminuir a temperatura e que apenas se deverá controlar a temperatura com o propósito de evitar estados de hipertermia, que estão associados a um agravamento do prognóstico.

Palavras-chave: Paragem Córdio-Respiratória, Síndrome Pós-Paragem Córdio-Respiratória, Hipotermia Terapêutica/Controlo da Temperatura.

Abstract

Out-of-hospital cardiac arrest is one of the leading causes of death in developed countries, and even after a successful resuscitation, it is still responsible for high mortality and morbidity. A fast act before cardiac arrest will be determinant for the prognosis of the patient, however it is important to treat the patient even after return of spontaneous circulation to avoid lesions that occur during the Post-Cardiac Arrest Syndrome. Therapeutic hypothermia/Target Temperature Management is one of the available therapeutic options that seeks to minimize one of the mechanisms responsible for the Post-Cardiac Arrest Syndrome, post-cardiac arrest brain injury. In 2003 therapeutic hypothermia was first recommended by the *International Liaison Committee on Resuscitation* for having demonstrated a decrease in mortality and being neuroprotective. However, in 2013 new studies have called into question a previously proposed recommendation, suggesting that there is no benefit in terms of temperature, and that temperature should be only controlled to avoid states of hyperthermia, which are associated with worse prognosis.

Key words: Cardiac Arrest, Post-Cardiac Arrest Syndrome, Target Temperature Control / Therapeutic Hypothermia.

Lista de abreviações: PCR – Paragem Córdio-Respiratória, SPPCR – Síndrome Pós Paragem Córdio-Respiratória, CT – Controlo da Temperatura, HT – Hipotermia Terapêutica, ECG – electrocardiograma, SCA – Síndrome Coronário Agudo, PN – prognóstico neurológico, ECRC – Estudo Clínico Randomizado e Controlado.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML

Índice

I. Introdução	9
II. Paragem Córdio-Respiratória	10
III. Síndrome Pós-Paragem Córdio-Respiratória.....	11
Fisiopatologia	11
1. Lesão cerebral pós-PCR	11
2. Disfunção miocárdica pós-PCR	12
3. Resposta sistémica de isquémia/reperfusão	12
4. Patologia precipitante persistente	13
Evolução clínica	13
Abordagem Terapêutica	14
IV. Controlo da Temperatura	16
Fundamento.....	16
Fisiopatologia	16
Aplicação.....	17
Evidência.....	18
Recomendações de 2015 do Conselho de Ressuscitação Europeu e da Sociedade Europeia de Medicina Intensiva	24
Efeitos Adversos / Complicações da Hipotermia	24
Contra-Indicações para CT a 33°C	26
Controvérsias e necessidades futuras	26
V. Prognóstico e Doação de Órgãos.....	27
Prognóstico.....	27
Doação de órgãos	28
VI. Conclusão.....	30
VII. Pontos a reter	31
VIII. Agradecimentos.....	32
IX. Bibliografia	33
X. Anexos.....	38

I. Introdução

A PCR que ocorre fora do ambiente hospitalar continua a ser um problema de saúde pública nos países desenvolvidos, devido à incidência, morbilidade e mortalidade que a caracterizam. O tratamento da PCR tem verificado melhorias nos últimos anos, tanto na abordagem pré-hospitalar, como na hospitalar, no entanto apesar do aumento das taxas de recuperação da circulação, esta é atingida em apenas 25% dos casos nos Estados Unidos da América. Mesmo após a recuperação da circulação continua a verificar-se um aumento da mortalidade e menos de 10% dos doentes sobrevivem. (1, 2)

A elevada mortalidade e morbilidade apresentadas pouco tempo após a reanimação cardíaca é causada por um estado patológico denominada SPPCR, que surge após a circulação ser recuperada depois da PCR. A síndrome apresenta quatro mecanismos fisiopatológicos, nomeadamente a lesão cerebral pós-PCR, a disfunção miocárdica pós-PCR, a resposta sistémica de isquémia/reperfusão e a persistência da patologia precipitante. Deve-se destacar que a lesão neurológica é responsável por dois terços das mortes que ocorrem após a recuperação da circulação. O tratamento da SPPCR deve, portanto, ser direccionado para os quatro mecanismos fisiopatológicos responsáveis, porém as alternativas terapêuticas com eficácia comprovada são ainda escassas. (3, 4, 5)

A HT foi inicialmente experimentada na década de 1950 com o intuito de atenuar a lesão neurológica pós-PCR, contudo só após dois estudos clínicos randomizados e controlados (ECRC) em 2002, que demonstraram recuperação neurológica e diminuição da mortalidade, é que a HT passou a ser recomendada nas *Guidelines* de 2005, em doentes que se apresentam inconscientes após a reanimação cardíaca. (6, 7, 8)

O objectivo deste trabalho é fazer uma exposição da SPPCR e analisar a evidência científica relativa ao uso da HT/CT na SPPCR, já que nos últimos anos surgiram novas informações que levaram a alterações das recomendações previamente estabelecidas.

II. Paragem Córdio-Respiratória

A PCR consiste no cessar da função cardíaca mecânica, podendo ser reversível caso haja uma intervenção precoce, mas que sem esta evolui inequivocamente para morte. Estima-se que, na Europa, a PCR fora do hospital tenha uma incidência de 38 por 100 000 pessoas por ano. (9, 10)

A etiologia cardíaca é a causa mais comum de PCR (65-89%), por esta razão o trabalho focar-se-á neste grupo de doentes. Por sua vez a principal causa de PCR de causa cardíaca é a síndrome coronário aguda (SCA). É importante ressaltar que 80% dos SCA ocorrem em casa e nestas situações é menos provável que se verifique uma tentativa de ressuscitação, por oposição às situações em que o SCA ocorre fora de casa. De facto, em 60 % dos doentes com PCR, o seu episódio não é presenciado (11, 12)

Nos últimos anos, os registos do ritmo de paragem detectados após a PCR sofreram alterações na sua incidência. A fibrilhação ventricular era registada em 60-80% dos casos e as restantes ocorrências correspondiam a braditritmias persistentes severas, assistolia e actividade eléctrica sem pulso. Actualmente, a assistolia é o registo mais comum (45-50%). Por sua vez a fibrilhação ventricular é agora menos frequente perfazendo apenas 25-35% dos casos e a actividade eléctrica sem pulso corresponde a 20-25%. (9, 13)

A importância desta alteração na incidência dos ritmos de paragem, para além da diferente abordagem no tratamento, reflecte-se no facto de os ritmos de paragem mais frequentes actualmente serem os que têm um pior prognóstico. Quando a fibrilhação ventricular é o ritmo inicial, 60% irá recuperar a circulação espontânea, mas apenas metade destes (30%) irá sobreviver durante o internamento hospitalar. Em contraste, o prognóstico é pior quando o ritmo detectado é a assistolia e a actividade eléctrica sem pulso, pois nestes casos apenas 20-30% terá uma reanimação cardíaca bem sucedida e a percentagem destes doentes que consegue sobreviver é ainda menor, encontrando-se entre os 2-5%. (13)

III. Síndrome Pós-Paragem Cárdio-Respiratória

A SPPCR foi descrita pela primeira vez em 1975 por Vladimir Negovsky, que inicialmente o designou por Doença Pós-Ressuscitação, termo que hoje não será apropriado visto que o conceito de ressuscitação engloba o tratamento de vários estados fisiopatológicos em que a circulação não cessou. A SPPCR envolve múltiplos órgãos e corresponde não só a uma sequela do período de isquémia, mas a um novo processo fisiopatológico de lesão que se inicia após a ressuscitação cardíaca. Esta é uma entidade nosológica recente que permanece ainda sem um grande leque de opções terapêuticas clinicamente efectivas e que continua a ser responsável por um número significativo de mortes e sequelas neurológicas. (5, 14, 15)

Fisiopatologia

O desenvolvimento da lesão após o período de isquémia é influenciada pelo insulto primário, nomeadamente a isquémia e a hipóxia, no entanto para que a lesão se manifeste é necessário que seja recuperada a circulação e corrigido o estado de hipóxia. A partir desse momento desencadeiam-se vários mecanismos, que duram desde horas a dias, e que são responsáveis pela SPPCR. (16, 17)

A fisiopatologia desta síndrome é ainda apenas parcialmente compreendida, porém há quatro processos patológicos aceites, nomeadamente: (1) a lesão cerebral pós-PCR; (2) a disfunção miocárdica pós-PCR; (3) a resposta sistémica de isquémia/reperfusão e a (4) persistência da patologia precipitante. (5)

1. Lesão cerebral pós-PCR

O dano cerebral após o período de isquémia que caracteriza a PCR é comum e de elevada importância clínica, já que 68% dos doentes admitidos nas unidade de cuidados intensivos, após uma PCR fora do hospital, têm como causa de morte a lesão cerebral. (5)

O encéfalo é o órgão mais vulnerável do organismo humano perante situações de isquémia. As reservas de oxigénio são esgotadas em segundos e as de glicose e ATP duram apenas 5 minutos. Apresenta para além de uma limitada tolerância à isquémia, uma resposta paradoxal à reperfusão, que se caracteriza pela formação de radicais livres, excitotoxicidade, disrupção da homeostase do cálcio, cascatas patológicas de proteases e activação da morte celular programada. (5, 16)

No período pós-PCR documenta-se uma disfunção vascular, que pode ocorrer tanto a nível da macrocirculação, como da microcirculação. Os dados pré-clínicos mais recentes apontam para que a insuficiência microvascular responsável pelo fenómeno de *no reflow* se deva não a uma oclusão fixa por trombose intravascular, mas sim a um processo dinâmico e migratório. Esta afirmação é apoiada pelo ensaio clínico TROICA (*Thrombolysis in Cardiac Arrest*) que demonstrou não haver benefício em termos de sobrevida aos 30 dias após a administração de tenecteplase. (5)

Há um estado de hiperemia ao nível da macrocirculação nos primeiros minutos após a reperfusão, devido à disfunção na auto-regulação cerebrovascular e ao aumento na pressão de perfusão cerebral. O estado clínico verificado pode ser benéfico perante o fenómeno de *no reflow*, como verificou um estudo em que doentes com uma tensão arterial média superior a 100 mmHg duas horas após reperfusão, apresentaram uma melhor evolução neurológica. (5)

Clinicamente esta lesão cerebral pode traduzir-se em estados de coma, convulsões, mioclonia, disfunção neurocognitiva e morte cerebral. (5)

2. Disfunção miocárdica pós-PCR

A disfunção miocárdica começa minutos após a reperfusão e é reversível dentro de 48-72 horas. Consiste numa disfunção miocárdica global, independente da existência de uma etiologia coronária obstrutiva, em que se verifica uma boa resposta ao tratamento, contudo, por vezes, mantém a necessidade de vasopressores até às 72 horas. (5, 15, 18)

3. Resposta sistémica de isquémia/reperfusão

A resposta sistémica de isquémia/reperfusão deve-se à falta de oxigénio e de substrato metabólico, que levam à perpetuação da lesão iniciada durante o período de isquémia, que se apresenta de forma semelhante à sépsis, sendo, portanto, caracterizado por inflamação sistémica, por diminuição do volume intravascular, por vasodilatação, por insuficiência supra-renal relativa, por endotoxémia (por translocação intestinal) e pela activação endotelial, plaquetar e de cascatas de coagulação. Os dois últimos mecanismos podem fazer parte dos factores etiológicos responsáveis pelas alterações trombóticas a nível da microcirculação, já que adicionalmente os factores anticoagulantes também se encontram diminuídos e a fibrinólise endógena não é adequada. A insuficiência supra-

-renal, por sua vez, é comum e pode favorecer a insuficiência circulatória. (3, 5, 15, 19, 20)

É importante realçar que as manobras de ressuscitação cardiopulmonar apenas revertem parcialmente a ausência de substrato metabólico e de oxigénio. Mesmo após a reanimação pode continuar a verificar-se uma entrega de oxigénio aos tecidos insuficiente, devido à disfunção miocárdica e a instabilidade hemodinâmica dependente de vasopressores. (5)

4. Patologia precipitante persistente

É comum a lesão que causa a PCR continuar a ser um dos mecanismos da lesão após a reanimação, tal é o caso das síndromes coronárias agudas, das embolias pulmonares, das hemorragias, da sépsis, das intoxicações, da hipotermia e das doenças pulmonares primárias como a asma, a doença pulmonar obstrutiva crónica e a pneumonia. (5)

As síndromes coronárias agudas são especialmente frequentes, no entanto há que ter em atenção que devido ao período de isquémia cardíaca existente durante a PCR a troponina tem uma especificidade reduzida no contexto da SPPCR. (5)

Será ainda importante mencionar os efeitos do período de hipertermia, que é frequente nas duas horas que seguem a PCR, dado que está associado a um mau prognóstico. O aumento da temperatura é causado pela libertação de catecolaminas, alteração da distribuição do calor corporal através de vasoconstricção e por infecção associada à translocação de bactérias intestinais. O mau prognóstico neurológico é justificado pela disfunção endotelial, lesão tecidual associada à hipertermia, libertação de espécies reactivas de oxigénio e apoptose. (3, 21)

Evolução clínica

Clinicamente a disfunção cardiovascular domina a apresentação, evoluindo por vezes para disfunção multiorgânica. Neste contexto a disfunção miocárdica, associada a uma vasodilatação secundária e a um estado de inflamação generalizada, é responsável pelo pico de mortalidade durante os primeiros 3 dias após a reanimação cardíaca. No entanto depois dos 3 dias é a lesão neurológica a principal causa de morte durante a SPPCR. (3, 15, 22)

A gravidade desta síndrome não é uniforme e de facto varia consoante o insulto isquémico, a causa da PCR e da presença de comorbilidades, podendo estar ausente, por exemplo quando há uma rápida recuperação da circulação espontânea. (4, 5)

Abordagem Terapêutica

A abordagem médica destes doentes tem especificidades que contribuem para melhores resultados terapêuticos, nomeadamente, o tratamento deve ser realizado o mais precocemente possível. E em segundo lugar, deve ser guiado por um protocolo, para que se previna a remoção prematura das terapêuticas (antes de ser estabelecido um prognóstico a longo-prazo), aspecto que é justificado pela complexidade do tratamento e por este ser realizado por equipas multidisciplinares. (5)

Após uma PCR o doente poderá apresentar-se num espectro que varia entre três quadros: acordado, em coma hemodinamicamente estável e em coma hemodinamicamente instável. (5)

Por a SPPCR ter semelhanças fisiopatológicas com um estado de sépsis foi defendida uma abordagem precoce objectivo-direccionada semelhante à utilizada na sépsis, no entanto não se verificaram benefícios. (3)

Estes doentes são avaliados e tratados seguindo o protocolo de emergência ABCD. Começa-se por avaliar a permeabilidade da via respiratória, já que tanto a hipoxémia, como a hipercapnia aumentam o risco de uma nova PCR e agravam a lesão neurológica. (3)

Todos os doentes com uma diminuição da consciência devem ser considerados para intubação, sedação e ventilação. A ventilação é recomendada para alcançar normocapnia, no entanto dois estudos observacionais verificaram que a presença de uma hipercapnia ligeira é acompanhada de um melhor prognóstico neurológico, dado que a hipercapnia causa vasodilatação cerebral. Há que se ter em consideração que a utilização de HT pode aumentar o risco de hipocapnia, durante esta intervenção. A saturação de O₂ deve ser mantida entre os 94-98%, já que um estado de hiperóxia contribui para um agravamento da lesão neurológica e cardíaca. (3, 5)

A disfunção cardíaca pós-PCR provoca instabilidade hemodinâmica (hipotensão, diminuição do débito cardíaco e arritmias) devendo-se por isso realizar precocemente a todos os doentes um electrocardiograma e um ecocardiograma. A terapêutica ionotrópica

é geralmente necessária temporariamente. Em estudos retrospectivos, a taquicardia foi associada a um mau prognóstico, por oposição a bradicardia, que é um efeito adverso da HT, está associada a um bom prognóstico, sendo que em modelos animais reduz a disfunção diastólica. (3)

Os doentes com elevação do segmento ST ou com um bloqueio completo de ramo esquerdo no electrocardiograma pós-PCR, em mais de 80% dos casos, apresentam lesão coronária aguda. Por esta razão é muito provável que a cateterização coronária precoce e, se necessário, a intervenção percutânea sejam benéficas, no entanto, não há estudos controlados e randomizados que apoiem esta indicação. (3)

Nos doentes em que não é óbvia uma causa extra-cardíaca para a PCR, independentemente do padrão do electrocardiograma, poderá existir benefício em realizar a todos os sobreviventes de PCR uma cateterização coronária, devido à significativa incidência de lesões coronárias oclusivas. A intervenção é especialmente indicada se o doente se encontrar hemodinamicamente instável, como demonstra a conclusão de um ECRC por *Hochman et al* em 1999 que associou a revascularização emergente em doentes com choque cardiogénico a uma diminuição da mortalidade aos 6 meses, apesar de não ter demonstrado diferenças na avaliação realizada aos 30 dias. Todavia os dados são contraditórios neste conjunto de doentes e além disso a base da evidência actual é maioritariamente constituída por estudos observacionais. *Dumas et al* (N=435) em 2010 associaram a cateterização coronária precoce em doentes, que após PCR se apresentavam sem elevação do segmento ST a um aumento da sobrevida, sendo que 58% apresentavam oclusão coronária aguda. Este estudo incluiu ritmos desfibrilháveis e não desfibrilháveis, assim como também incluiu um número significativo de doentes com supra ST. Por sua vez *Hollenbeck et al* (N=754) em doentes, que se apresentaram com fibrilhação ventricular, relatam uma diminuição da mortalidade associada a um cateterismo cardíaco precoce, sendo que 27% dos doentes apresentavam oclusões coronárias agudas. Com uma diferente conclusão, uma análise post hoc (N=544) por *Dankiewicz et al* de um ECRC de referência, por *Nielsen et al*, em doentes que não apresentavam elevação do segmento ST e que foram submetidos a angiografia coronária não associou a abordagem terapêutica a uma diminuição da mortalidade. Este estudo incluiu doentes com ritmos desfibrilháveis e não desfibrilháveis. É importante realçar que o miocárdio salvo pode não diminuir a mortalidade a curto prazo, mas poderá afectar a sobrevida a longo prazo por diminuir os casos de insuficiência cardíaca congestiva, que surgem anos depois. (3, 23, 24, 25, 26)

IV. Controlo da Temperatura

Fundamento

A manifestação neurológica será talvez a mais importante da SPPCR, sendo que perto de 80% dos doentes permanecem em estado comatoso durante pelo menos 1 hora e menos de metade têm uma boa recuperação neurológica. A qual é definida nos estudos clínicos pelos níveis 1 e 2 da *Cerebral Performance Category*. Deve-se realçar que doentes nas categorias 3-4, para além do pior prognóstico neurológico (PN), representam um maior custo financeiro. (16)

A SPPCR é por isso um tema importante em termos de Saúde Pública, no entanto até recentemente não havia nenhuma terapêutica que conseguisse prevenir a lesão neurológica pós PCR. Desde o início do século XX, quando os médicos russos colocavam neve em doentes com PCR na tentativa de recuperar a circulação espontânea, que a compreensão da hipotermia evoluiu de forma significativa, especialmente nas últimas duas décadas. Após ter sido demonstrada a segurança e a eficácia da HT/CT, verificou-se uma alteração generalizada da abordagem dos doentes após PCR (7, 27)

Deve se realçar que nos estudos iniciais é utilizado o termo *therapeutic hypothermia*, terminação que nos últimos anos foi parcialmente substituída por *temperature control* ou *targeted temperature management*, com o intuito de incluir igualmente os casos em que numa estratégia de controlo de temperatura se mantém activamente a normotermia, prevenindo assim estados de hipertermia.

Fisiopatologia

A razão do efeito benéfico da hipotermia é ainda um pouco incerta, no entanto aparenta actuar através de vários mecanismos protectores, nomeadamente: (1) diminui o metabolismo de oxigénio cerebral em 6% por cada diminuição de 1°C na temperatura central, que por sua vez pode diminuir a libertação de aminoácidos excitatórios, como por exemplo o glutamato, e radicais livres; (2) reduz a disfunção das bombas iónicas, o influxo celular de cálcio e a disfunção mitocondrial; (3) atenua a resposta inflamatória; (4) diminui a permeabilidade vascular, reduzindo assim a formação de edema e (5) actua nas duas principais vias de apoptose celular, a intrínseca e a extrínseca, sendo a primeira controlada pelas mitocôndrias e a segunda por receptores extracelulares. (3, 16, 20, 27)

Aplicação

Os métodos de arrefecimento disponíveis são categorizados em não invasivos e invasivos.

Não Invasivos:

- Exposição da superfície corporal, com ou sem sprays;
- Pacotes de gelo e toalhas molhadas;
- Mantas de arrefecimento;
- Mantas de arrefecimento com circulação de ar ou água;
- Capacete de arrefecimento craniano;
- Aparelhos de arrefecimento nasofaríngeo.

Invasivos:

- Administração de fluídos frios;
- Trocador de calor intravascular;
- Circulação extracorporal.

(3, 13, 16, 20, 28)

Os métodos de arrefecimento não invasivos são fáceis de usar e por esta razão a sua aplicação é iniciada celeremente. Alguns destes métodos, como as mantas ou o capacete ou o aparelho nasofaríngeo, possuem mecanismos de feedback, que facilitam a manutenção da temperatura alvo. Deve-se realçar que os pacotes de gelo são um método convencional e custo-efectivo, mas que necessitam de um método adicional para manter uma temperatura alvo estável. Os métodos invasivos requerem a colocação de um cateter venoso central, que aumenta o risco de infecções associadas ao cateter, trombozes venosas e complicações relacionadas com a inserção do cateter. Estes sistemas são muito eficazes em manter uma temperatura alvo estável. (20)

Actualmente não há ainda evidências de estudos prospectivos que determinado método de arrefecimento influencie positivamente a sobrevida em comparação com outro método, dado que a eficácia e a segurança destes métodos foram apenas comparadas em estudos retrospectivos. O sistema de arrefecimento ideal deve procurar: (1) atingir rapidamente a temperatura desejada, (2) manter a temperatura alvo de forma precisa e automática, (3) ser fácil e rápido de utilizar, (4) não aumentar o tempo de trabalho da equipa de enfermagem e (5) ser confortável para o doente. (3, 13, 20)

O procedimento prático de HT/CT é composto por 3 fases: indução, manutenção e reaquecimento. Antes do início do controlo da temperatura, deve ser iniciada sedação, analgesia e paralisia de forma a prevenir tremores e minimizar o desconforto do doente. Na primeira fase, a diminuição da temperatura é na maioria das vezes facilmente obtida, já que nas primeiras horas após a PCR é normal verificar-se uma diminuição da temperatura. Na fase de manutenção é necessário monitorizar a temperatura e evitar flutuações, sendo tal mais facilmente alcançado quando se utiliza aparelhos com sistema de feedback contínuo da temperatura. A fase de reaquecimento deve evitar um rápido aumento da temperatura. É recomendado reaquecer o doente a um ritmo de 0.25-0.5 °C/h, visto que a hipertermia por iatrogenia terapêutica está associada a um agravamento do PN, para além de que um rápido aquecimento aumenta o risco de efeitos adversos.(3, 29, 16)

Para as diferentes fases podem ser utilizados diferentes métodos de arrefecimento. Pode-se associar métodos invasivos e não invasivos na fase de indução de forma a atingir rapidamente a temperatura alvo. Também há a possibilidade de se começar por um método não invasivo que é mais facilmente implementado pela equipa de emergência e que posteriormente é substituído na fase de manutenção por um método invasivo, que evita de forma mais eficaz flutuações da temperatura. (13, 20)

A HT pode ser realizada em combinação com a intervenção coronária percutânea, sendo possível não haver atrasos no *door-to-balloon times*. O resultado da combinação das duas terapêuticas indica a existência de um efeito sinérgico ao nível da mortalidade e do prognóstico neurológico. (13)

Evidência

Há três questões no procedimento prático da HT/CT que levantam dúvidas em relação a qual das formas de abordagem será a mais benéfica. Estudos clínicos realizados nos últimos anos têm procurado consolidar o nível de evidência dos seguintes pontos.

- A temperatura ideal de CT
- Os ritmos iniciais a que deve ser aplicada
 - Desfibrilhável (fibrilhação ventricular e taquicardia ventricular sem pulso)
 - Não desfibrilhável (assistolia e actividade eléctrica sem pulso)
- Quando deve ser iniciada
 - Meio hospitalar

- Pré-hospitalar
 - Pós PCR
 - Intra PCR

Em 2002 foram publicados dois estudos que levaram à incorporação da HT nas recomendações da *International Liaison Committee on Resuscitation*. Os dois estudos clínicos randomizados e controlados demonstraram que a HT (32-34°C), após PCR de causa cardíaca em doentes não conscientes, melhorava o PN e reduzia a mortalidade aos 6 meses. Confirmou-se que a técnica é facilmente realizável, não tem efeitos adversos graves ou complicações que se associem a mortalidade. Concluiu-se desta forma, que os benefícios da HT ultrapassavam qualquer possível efeito adverso. (6, 7)

O estudo clínico por *Bernard et al* envolveu 77 doentes que haviam sofrido PCR e apresentavam um ritmo inicial desfibrilhável. Os doentes foram aleatoriamente distribuídos pelo braço terapêutico do estudo para receberem HT (33°C) durante 12 horas, dentro de um período de 2 horas após recuperarem a circulação espontânea. O método de arrefecimento foi iniciado no hospital, onde foram aplicados pacotes de gelo. A alta hospitalar com boa função neurológica foi o principal resultado avaliado, sendo que esta variável foi verificada em 49% dos doentes do braço terapêutico, em contraste com os 26% dos doentes do grupo de controlo (37°C). Deve-se notar que o suporte de vida foi removido na maioria dos doentes que se mantiveram comatosos às 72 horas após a recuperação da circulação espontânea. (6)

Por sua vez o estudo clínico por *Holzer et al* teve uma estruturação semelhante ao de *Bernard et al*, no entanto difere em alguns aspectos, como no número de doentes que participaram no estudo, envolvendo um maior número de doentes (N=275), e por os resultados avaliados serem diferentes, sendo que avaliaram, aos 6 meses, a percentagem de doentes com bom PN e a taxa de mortalidade. (7)

Desde que foram realizados estes estudos clínicos de referência, outros estudos foram executados, porém devido à utilização de protocolos significativamente diferentes nos vários estudos, tem-se encontrado dificuldade em comparar os resultados de estudos com estruturas tão heterógenas.

Em 2005 *Laurent et al* apresentaram os resultados de um estudo (N=61) em que após paragem cardíaca os doentes foram tratados no hospital com HT e hemofiltração, sendo que este grupo foi comparado com dois grupos de controlo, no segundo grupo a

temperatura foi mantida a 37°C em conjunto com hemofiltração, e no terceiro não foi efectuado CT nem hemofiltração. Verificou-se neste estudo que houve um melhor prognóstico nos dois grupos em que houve controlo da temperatura, inclusive no grupo em que a estratégia de CT não incluiu hipotermia (36°C). É de realçar que neste estudo também foram incluídos doentes com um ritmo inicial de assistolia, perfazendo um quarto da amostra. (29)

Os ECRC que avaliaram o efeito da HT focaram-se em doentes com PCR com ritmo iniciais desfibrilháveis, que resultam geralmente de causas cardíacas, como arritmia ou isquémia aguda do miocárdio, e que se sabe estar associado a um melhor prognóstico. Os estudos clínicos não se focaram inicialmente nos doentes que se apresentam com ritmos não desfibrilháveis, porque estes têm um pior prognóstico e possuem um maior conjunto de possíveis etiologias, como embolia pulmonar, tamponamento cardíaco, sépsis, hipoxia e hipovolemia. Estas causas estão mais frequentemente associadas a comorbilidades e, por vezes, são precedidas por hipoxia generalizada e hipoperfusão, o que contribui para um maior agravamento da lesão cerebral. Estas informações podem sugerir que alguns doentes poderão apresentar uma lesão demasiado extensa, que poderá evitar que se verifique benefício no CT, pelo menos nas condições em que foi efectuado. (13, 30, 31, 32)

A utilização de uma abordagem de CT neste subgrupo de doentes permanece controversa, porém deve ser uma área premente de investigação, sobretudo porque nas últimas décadas se verificou um aumento da incidência dos ritmos não desfibrilháveis e por esta ser o único tratamento disponível que potencialmente é capaz de reduzir a mortalidade e melhorar o PN. Esta alteração da incidência do ritmo inicial deve-se parcialmente à implementação de desfibrilhadores automáticos implantáveis em doentes com risco de arritmias letais. (30)

Nielson et al apresentaram em 2009 os resultados de um estudo observacional e prospectivo (N= 986) onde a HT (34°C) foi aplicada a doentes após PCR. Os doentes com ritmos iniciais não desfibrilháveis também foram incluídos nesta investigação. De notar que 70% dos doentes apresentavam ritmos desfibrilháveis. Os autores verificaram que metade dos doentes sobreviveram, sendo que 90% apresentava um bom PN. Factores como a idade avançada, maior tempo sem circulação espontânea, escala de coma de Glasgow baixa à admissão, PCR não presenciada e ritmo inicial de assistolia foram características preditivas de um mau prognóstico. (33)

Uma meta-análise, por *Kim et al* em 2011, avaliou 12 estudos observacionais (para além de 2 ECRC, compostos por um grupo mínimo de doentes) e concluiu que a qualidade da evidência presente nos estudos examinados era muito baixa, ora por substancial risco de viés, ora por elevado grau de imprecisão, devido a uma amostra pequena. A análise dos resultados dos estudos demonstrou uma diminuição da mortalidade aos 6 meses e uma melhoria do PN, no entanto ambos os resultados não são estaticamente significativos. Com uma conclusão diferente um estudo observacional levado a cabo pelo grupo FINNRESUSCI apresentou resultados que não sugerem benefício de HT/CT neste conjunto de doentes. No entanto recentemente, foi publicado, por *Choi et al*, o maior estudo observacional realizado até à data, em doentes com PCR com ritmos não desfibrilháveis. Os resultados associam a HT/CT uma diminuição da mortalidade à data da alta hospitalar e uma melhoria do PN. De realçar que o efeito benéfico da terapêutica foi maior nas PCR presenciadas com ritmo inicial de actividade eléctrica sem pulso, algo que pode ser justificado por um maior período sem circulação nos casos de assistolia, já que todos os ritmos cardíacos progridem eventualmente para assistolia. (31, 32, 34, 35, 36, 37)

Um estudo piloto, por *Lopez-de-Sa et al*, em 2012 comparou duas temperaturas diferentes de HT, 32°C e 34°C, pela primeira vez. Os resultados do estudo, em doentes com ritmo desfibrilhável (N=26), indicaram um benefício em termos de mortalidade aos 6 meses no grupo que realizou HT com uma temperatura mais baixa. (38)

A evidência do benefício da HT/CT em ritmos desfibrilháveis era uma abordagem amplamente recomendada pelas sociedades internacionais, no entanto a qualidade da evidência disponível é questionada por alguns elementos da comunidade médica. Uma revisão sistemática com meta-análise realizada em 2013, por *Nielsen et al*, concluiu que a evidência que sustentava essas mesmas recomendações era inconclusiva e demonstrava risco de erros de randomização e sistematização não negligenciáveis. (39)

No mesmo ano é publicado por *Nielsen et al* um ECRC de grandes dimensões, o *Targeted Temperature Management Trial*, que durou 27 meses e incluiu uma amostra de doentes quase 3 vezes maiores que os estudos anteriores (N=950) e que levaria as actuais recomendações a serem repensadas. Este estudo comparou o CT entre duas temperaturas diferentes (33°C contra 36°C), sendo que estados de hipertermia foram activamente prevenidos nos dois grupos. Os resultados demonstraram que não houve diferenças entre os dois grupos em termos de PN e mortalidade. As conclusões desta pesquisa passaram

uma mensagem de que o benefício do CT se deve ao tratamento da hipertermia e que não se verifica benefícios adicionais com a utilização de temperaturas mais baixa no CT. No entanto a estrutura deste estudo apresenta diferenças em relação aos dois primeiros estudos realizados por *Bernard et al* e *Holzer et al*. Deve se notar que este estudo, ao contrário dos anteriores, introduziu um protocolo predefinido de prognosticação, que previa de uma forma clara quando deviam ser interrompidas as medidas de suporte de vida. Por outro lado, ao incluir ritmos desfibrilháveis e não desfibrilháveis, assim como um maior número de doentes, estes foram menos selecionados e, portanto, não se pode excluir que existam efeitos positivos em certos subgrupos, já que nem todas as PCR são iguais. Outra diferença é que o reaquecimento destes doentes foi mais rápido em relação a outros estudos, factor que pode negar o efeito benéfico da HT (6h contra 8h no estudo de *Holzer et al*). Por último, os 10 anos que separam este estudo dos de *Bernard et al* e *Holzer et al* permitiram um avanço na prestação de cuidados a estes doentes, sendo que se verificou ser mais frequente o início de manobras de suporte básico de vida, assim como houve um maior número de angiografias precoces (< 24 horas). (13, 40, 41)

Posteriormente outros ECRC compraram o CT entre 33°C contra 36°C e os resultados apoiam as conclusões da equipa de *Nielsen et al*. Inclusive uma revisão sistemática com uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados veio também apoiar a ausência de benefício aquando do uso de baixas temperaturas no CT. (42, 43, 44)

O surgimento de febre nas 48h após a recuperação da circulação espontânea é comum, tendo uma incidência de 42%, sendo, no entanto, menos comum nos doentes submetidos a CT (36%) e a sua presença está associado a um mau prognóstico. A febre activa cascatas inflamatórias, aumenta a produção de radicais livres, aumenta a excitotoxicidade neurológica e aumenta a produção intracelular de glutamato. Porém nem todos os estados de hipertermia são prejudiciais, existindo diferenças entre os doentes sépticos e os não sépticos, sendo que no primeiro grupo pode verificar-se um efeito positivo. A hipertermia pós-HT/CT é também associada a um agravamento do PN e aumento da mortalidade. (3, 13, 45, 46)

Uma das questões em que também ainda não há consenso é o momento ideal de início da HT. Seria intuitivo que a instituição o mais precoce da hipotermia seria a estratégia associada a maior benefício. No entanto os estudos clínicos apresentam resultados contraditórios. *Kim et al* publicaram um ECRC (N=1359) em que compararam a instituição de HT pré-hospitalar (pós-PCR) contra a instituição hospitalar, em doentes

com ritmos desfibrilháveis e não desfibrilháveis. Os resultados do grupo de HT pré-hospitalar (pós-PCR) não demonstra benefícios adicionais em termos de mortalidade e de PN. Nesta investigação verificou-se uma diferença superior a 1°C entre os grupos na admissão hospitalar, no entanto, para além da ausência de benefício, foi verificado uma maior frequência de edema pulmonar e de novas PCR no grupo com HT pré-hospitalar (pós-PCR). De facto, *Perman et al* defendem num estudo retrospectivo que a relação entre o tempo que se demora a atingir a temperatura alvo e o PN não é ainda bem compreendida. Os resultados apresentados associaram um pior PN aos doentes que atingiam a temperatura alvo em menos de 120 minutos em comparação com os que demoraram mais de 300 minutos. Justificando que o facto do pior PN estar associado aos doentes que atingem mais rapidamente a temperatura alvo, poder reflectir uma lesão cerebral mais grave e representar uma disfunção dos mecanismos de regulação térmica. (20, 48, 49, 50)

Um ECRC por *Castrén et al* (N=194) pretendeu determinar a segurança, viabilidade e a eficácia de um aparelho de arrefecimento nasofaríngeo. Este método utiliza um dispositivo portátil que administra uma mistura de líquido de arrefecimento e oxigénio que é aplicado em *spray* na cavidade nasal, onde é rapidamente evaporado, sendo que pode ser empregue minutos após a PCR. O estudo concluiu que este método é seguro, fiável e que está associado a um arrefecimento mais rápido. Numa análise *post hoc*, os doentes no grupo terapêutico que receberam ressuscitação nos primeiros 10 minutos obtiveram uma maior percentagem de doentes neurologicamente intactos (43.5% vs 17.6%). *Scolleta et al* numa revisão sistemática de 23 estudos em animais e de 5 em humanos (um ECRC, dois estudos controlados, sendo um retrospectivo e outro prospectivo, e dois estudos prospectivos sem grupo de controlo) conclui que hipotermia intra-PCR melhora a sobrevivência e o PN, quando comparadas com normotermia ou HT convencional (pós-PCR). (51, 52)

A mais recente revisão da *Cochrane* (2016) em relação à utilização de hipotermia como estratégia de neuroprotecção, declara que em doentes com PCR fora do meio hospitalar de causa cardíaca que receberam HT/CT, a sobrevida foi maior (57% contra 42%) e a ausência de lesão cerebral, ou a presença de uma lesão mínima, foi também mais frequente (63% contra 33%). Não relatam a presença de efeitos adversos graves, contudo o risco de pneumonia foi maior no braço terapêutico (18% contra 13%). A qualidade desta evidência é moderada e ressaltam ainda que não há evidência suficiente em doentes com PCR dentro do meio hospitalar, assistolia ou causas não cardíacas de PCR. Sobre a

utilização pré-hospitalar de HT, a última revisão da *Cochrane* afirma não existir evidência de benefício, no entanto a qualidade da evidência é muito baixa, dado que, entre outros factores, foram comparadas aplicações da HT pré-hospitalar em diferentes momentos temporais. (53, 54)

Recomendações de 2015 do Conselho de Ressuscitação Europeu e da Sociedade Europeia de Medicina Intensiva (3)

- Manter uma temperatura constante entre os 32°C e os 36°C para os doentes em que é empregue uma estratégia de controlo da temperatura (recomendação forte, nível de evidência moderado);
- Se algumas subpopulações de PCR beneficiam de baixas (32-34°C) ou altas (36°C) temperaturas permanece sem se saber;
- CT é recomendado a adultos após PCR fora do meio hospitalar, que apresentem ritmos desfibrilháveis e se mantenham inconscientes após recuperação da circulação espontânea (recomendação forte, nível de evidência baixo);
- CT é sugerido a adultos após PCR fora do meio hospitalar, que apresentem ritmos não desfibrilháveis e se mantenham inconscientes após recuperação da circulação espontânea (recomendação fraca, nível de evidência muito baixo);
- CT é sugerido a adultos após PCR dentro do meio hospitalar, independentemente do ritmo de apresentação e que se mantenham inconscientes após recuperação da circulação espontânea (recomendação fraca, nível de evidência muito baixo);
- Se for realizado CT é sugerido que dure pelo menos 24 horas (recomendação fraca, nível de evidência muito baixo).

Efeitos Adversos / Complicações da Hipotermia (3, 16, 28)

Os efeitos adversos da hipotermia podem ser separados em dois grupos:

1. Relacionados com o sistema de arrefecimento:

- Edema pulmonar;
- Trombose venosa profunda;
- Infecção;
- Hemorragia.

2. Relacionados com alterações fisiológicas da hipotermia:

- Afecção do sistema imunitário, que leva a uma maior taxa de infecções, verificando-se um aumento na incidência de pneumonias (sem impacto no prognóstico);
- Hiperglicémias, devido à diminuição da sensibilidade à insulina e da sua secreção. Esta alteração contribui para o aumento do risco de infecção;
- Alterações hidro-electrolíticas, das quais se destaca:
 - Hipovolémia e hemoconcentração, devido à diurese (*cold diuresis*) provocada pelo aumento do retorno venoso, que leva à libertação péptido natriurético auricular e à diminuição dos níveis da hormona anti-diurética;
 - Perda renal de eletrólitos (hipomagnesémia, hipocaliemia, hipofosfatémia e hipocalcemia) devido ao aumento da diurese, à disfunção tubular e a uma movimentação intracelular. Os níveis de potássio podem aumentar durante a fase de reaquecimento, dado que este se movimenta para fora das células, sendo esta uma das razões pelas quais se deve reaquecer lentamente os doentes, de forma a permitir a excreção de potássio pelo rim. Estas alterações podem aumentar o risco de arritmias;
- Arritmias cardíacas, nomeadamente bradicardia, que, no entanto, pode ser benéfica porque reduz a disfunção diastólica e tem sido associada a um bom PN;
- Tremores que aumentam o metabolismo e a produção de calor, diminuindo a velocidade do arrefecimento. A ocorrência desta alteração está associada a um bom prognóstico. Estes verificam-se igualmente quer a 33°C, quer a 36°C, sendo um protocolo de sedação necessário;
- Aumento da resistência intravascular sistémica;
- Aumento do risco de hemorragia, por afectar a coagulação, no entanto este efeito parece negligenciável;
- Aumento da amílase sérica é comum;
- A eliminação de fármacos sedativos e bloqueadores neuromusculares é reduzida até 30% (34°C).

Contra-Indicações para CT a 33°C (3, 16)

- Infecção sistêmica grave;
- Coagulopatia pré-existente (no entanto terapêutica fibrinolítica não é uma contraindicação);
- Estado comatoso antes da PCR;
- Temperatura <30°C na admissão;
- Doentes terminais, para quem cuidados intensivos não são apropriados;
- Grávidas (contra-indicação relativa, dado que este grupo foi um dos critérios de exclusão dos estudos realizados).

Controvérsias e necessidades futuras

O CT é uma estratégia terapêutica onde ainda há muitas questões sem uma resposta clara e em que futuras investigações se devem focar, nomeadamente: quais são os doentes que beneficiam de CT; qual é o melhor método de arrefecimento; quando é que deve ser iniciado; qual a temperatura ideal de CT; a que ritmo se deve arrefecer e reaquecer os doentes; assim como qual deve ser a duração ideal da terapêutica. (5, 13, 16)

V. Prognóstico e Doação de Órgãos

Prognóstico

A lesão cerebral pós-PCR é responsável por dois terços das mortes hospitalares. Metade destes óbitos deve-se à remoção de medidas de suporte de vida, perante uma avaliação de mau prognóstico. Por esta razão, quando se realiza uma previsão de mau prognóstico é importante que a taxa de falsos positivos seja zero. A observação do doente com SPPCR, no entanto, pode ser complicada por terapêuticas empregues ou por alterações decorrentes da síndrome. Assim antes de avaliações decisivas deve ser excluída a presença de factores que possam deturpar a apreciação prognóstica, nomeadamente: sedação, bloqueio neuromuscular, hipotermia, hipotensão grave, hipoglicémia e perturbações metabólicas e respiratórias. (3, 5)

A avaliação prognóstica deve ser realizada a todos os doentes que após 72 horas permanecem num estado de coma com uma resposta motora à dor ausente ou extensora (M=1-2), pois o processo de recuperação neurológica fica completo posteriormente a este período, na maioria dos doentes. Por nenhuma variável ser capaz de prever isoladamente um mau prognóstico, deve-se interpretar mais do que uma variável de forma a reduzir a possibilidade de erro (estratégia multimodal), começando-se pelas que exibem maior poder preditivo de mau prognóstico, particularmente:

- Ausência do reflexo pupilar bilateralmente;
- Ausência da onda N20 nos potenciais evocados somatossensitivos.

A presença de um destes sinais indica como muito provável um mau prognóstico. Os dois indicadores possuem uma taxa de falsos positivos <5% e um intervalo de confiança estreito, além disso não sofrem alterações com o uso de hipotermia. Estas características fazem com que estas duas variáveis sejam as mais precisas a determinar um mau prognóstico. No entanto, se nenhum dos sinais anteriores estiverem presentes os especialistas recomendam que se aguarde 24 horas para reavaliar o doente, nessa altura há outros sinais que podem prever um mau prognóstico, todavia possuem um menor grau de precisão.

- Estado mioclónico nas primeiras 48 horas após recuperação da circulação espontânea;

- Enolase específica do neurónio aumentada;
- EEG não reactivo com estado epiléptico ou surto-supressão;
- Lesão anóxica difusa no TC/RM crânio-encefálica.

A presença de dois destes sinais indica um mau prognóstico. Finalmente perante uma situação de incerteza deve-se optar por prolongar a observação e avaliação prognóstica do doente. (3, 5)

Apesar de o PN ser bom na maioria dos sobreviventes de PCR, o seguimento destes doentes é fundamental, dado que metade dos sobreviventes apresentam algum grau de diminuição da função cognitiva e problemas emocionais, que afectam a qualidade de vida e a forma como o doente se volta a inserir na sociedade e mercado de trabalho. Os problemas de memória são os mais frequentemente detectados, seguindo-se de alterações na atenção e funções executivas (planeamento e organização). Perturbações da ansiedade e depressão também são comuns. Desta forma é importante uma observação consciente das problemáticas que frequentemente afectam os doentes que sobrevivem às PCR, após a alta hospitalar. (3, 13)

Doação de órgãos

Actualmente existe um grupo de doentes que após recuperar da lesão multiorgânica resultante da PCR, por apresentarem um mau PN, é-lhes removido as medidas de suporte de vida. Paralelamente há uma crescente falta de órgãos para transplantação, por esta razão todos estes doentes devem ser considerados para doação de órgãos, caso preencham os critérios neurológicos de morte cerebral. Nos últimos anos, no entanto, tem se procurado desenvolver a possibilidade de doação de órgãos após a morte cárdio-circulatória. Este último grupo de doentes não possui ainda protocolos consensuais, ao contrário dos que existem para a morte cerebral. (3, 13)

As dificuldades éticas são notórias nestes cenários e os requerimentos legais e éticos variam entre diferentes países. Todavia, deve se realçar a importância da necessidade de separação entre quem decide remover ou não introduzir algum tratamento e quem autoriza a colheita do órgão para transplante. (3, 13)

A HT é um tratamento que parece ser benéfico não só para o tratamento da SPPCR, mas também para a preservação de órgãos potencialmente transplantados de doentes com declaração de morte cerebral. No entanto os protocolos actuais indicam que os dadores de órgãos devem ser mantidos em normotermia, apesar da evidência de

estudos retrospectivos, que indicam que a HT actua favoravelmente contra a lesão renal. De facto, a retardação da função dos rins transplantados, que se traduz pela necessidade de diálise na primeira semana após transplante, é relatada em metade dos casos alotransplantes renais em doentes após declaração de morte cerebral. Recentemente foi publicado um ECRC (N=370) por *Niemann et al*, em que foi comparado o efeito da HT contra normotermia, na retardação da função dos rins transplantados de doentes com declaração de morte cerebral. O estudo foi terminado antes do previsto dado que uma análise previamente programada demonstrou uma eficácia de 49% da HT, pois apenas 28.2% dos doentes que receberam HT contra os 39.2% que foram mantidos em normotermia desenvolveram disfunção tardia. (3, 55)

VI. Conclusão

O último elo da cadeia de sobrevivência é o período pós-ressuscitação, que se foca na abordagem da SPPCR. A mortalidade neste período deve-se inicialmente à lesão cardíaca, mas é a lesão neurológica que agrava substancialmente a mortalidade, assim como o PN de muitos sobreviventes. Até ao momento as únicas terapêuticas que apresentam o potencial de actuar no período pós-ressuscitação e de melhorar a sobrevida e o PN são a HT/CT, assim como a intervenção coronária percutânea. No entanto um estudo, por *Nielsen et al*, colocou em causa se realmente haverá benefício no uso de baixas temperaturas e se o benefício verificado não se deve somente ao controlo da hipertermia que se verifica neste período. Com este estudo podemos concluir que é fundamental o CT, por outro lado talvez seja prematuro rejeitar inúmeros estudos em animais e humanos, assim como a fisiopatologia que suportam a eficácia da HT. Por fim o Conselho de Ressuscitação Europeu e da Sociedade Europeia de Medicina Intensiva relembram que actualmente não se sabe qual é a temperatura ideal no CT e que são necessários estudos de elevada qualidade e de grandes dimensões. (3, 40, 56, 57)

VII. Pontos a reter

1. O tratamento da SPPCR é um elo fundamental na abordagem da PCR. Esta entidade é relevante em termos de saúde pública pela elevada mortalidade a que está associada, assim como pelo PN reservado que a caracteriza.
2. A SPPCR é constituída por 4 mecanismos fisiopatológicos: (1) a lesão cerebral pós-PCR, (2) a disfunção miocárdica pós-PCR, (3) a resposta sistémica de isquémia/reperfusão e (4) a persistência da lesão precipitante.
3. Atualmente, no momento pós-ressuscitação, a HT/CT (32-36°C) é o tratamento que melhor demonstrou o seu potencial de modificar o PN e diminuir a mortalidade.

VIII. Agradecimentos

Um agradecimento especial ao meu orientador, o Doutor João Gouveia, cuja disponibilidade e simpatia foram imprescindíveis para a realização deste trabalho.

À minha mãe, família e amigos, que me acompanharam durante o meu percurso académico.

IX. Bibliografia

1. Jentzer, J., Clements, C., Wright, R., et al (2016) Improving survival from cardiac arrest: a review of contemporary practice and challenges. *Ann Emerg Med* 68:678-689.
2. Lemiale, V., Dumas, F., Mongardon, N., et al (2013) Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive Care Med* 39:1972-1980.
3. Nolan J. P., Soar, J., Cariou, A., Cronberg, T., et al (2015) European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015 Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation* 95:202-222.
4. Abreu, A., Gonçalves, J. (2011) Hipotermia no doente pós-paragem cardíaco-respiratória - ponto de vista do especialista. *Rev Port Med Int* 18:67-75.
5. Nolan, J. P., Neumar, R.W., Adrie, C., et al (2008) Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A scientific statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation* 79:350-379.
6. Bernard, S. A., Gray, T. W., Buist, M. D., et al (2002) Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 346:557-563.
7. The hypothermia after cardiac arrest study group. (2002) Mild therapeutic hypothermia to improve neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 346:549-556.
8. Bernard, S. (2004) New indications for the use of therapeutic hypothermia. *Critical Care* 8:E1.
9. Meyrburg, R., Castellanos, A. Cardiovascular collapse, cardiac arrest, and sudden cardiac death. In: Longo, D., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Jameson, J., Loscalzo, J. editores (2016) *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e. New York, NY: McGraw-Hill.
10. Atwood, C., Eisenberg, M., Herlitz, J., Rea, T. (2005) Incidence of SEM-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation* 67:75-80.

11. Vreede-Swagemakers, J., Gorgels, A., Dubois-Arbouw, W., et al. (1997) Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990s: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *JACC* 30:1500-1505.
12. Engdahl, J., Holmberg, M., Karlson, B., et al. (2002) The epidemiology of out-of-hospital 'sudden' cardiac arrest. *Resuscitation* 52:235-245.
13. Kudenchuk, P., Sandroni, C., Drinhaus, H., et al (2015) Breakthrough in cardiac arrest: reports from the 4th Paris International Conference. *Annals of Intensive Care* 5:22.
14. Negvosky, V. A. (1972) The second step in resuscitation – the treatment of post-resuscitation disease. *Resuscitation* 1:1-7.
15. Mongardon, N., Dumas, F., Ricome, S., et al. (2011) Postcardiac arrest syndrome: from immediate resuscitation to long-term outcome. *Annals of Intensive Care* 1:45.
16. Holzer, M. (2010) Targeted temperature management for comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med* 363:1256-64.
17. Negovsky, V., Gurvitch, A. (1995) Post-resuscitation – a new nosological entity. Its reality and significance. *Resuscitation* 30:23-27.
18. Laurent, I., Monchi, M., Chiche, J., et al (2002) Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *JACC* 40:2110-2116.
19. Adrie, C., Laurent, I., Monchi, M., et al (2004) Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Curr Opin Crit Care* 10:208-212.
20. Böttiger, B., Böhrer, H., Böker, T., et al (1996) Platelet factor 4 in patients undergoing cardiopulmonary resuscitation – can reperfusion be impaired by platelet activation. *Acta Anaesthesiol Scand* 40:631:635.
21. Pro, C., Yealy, M., Kellum, A., Herkner, M. (2014) A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 370:1683-1693.
22. Vargas, M., Sutherasan, Y., Servillo, G., Pelosi, P. (2015) What is the proper target temperature for out-of-hospital cardiac arrest? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 19:425-434.
23. Hochman, J., Sleeper, L., Webb, J., et al (1999) Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *NEJM* 341:625-634.
24. Dumas, F., Cariou, A., Manzo-Silberman, S., et al (2010) Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital

- cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of Hospital Cardiac Arrest) Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 3: 200-207.
25. Hollenbeck, R., McPherson, J., Mooney, M., et al (2014) Early cardiac catheterization is associated with improved survival in comatose survivors of cardiac arrest without STEMI. *Resuscitation* 85:88-95.
 26. Dankiewicz, J., Nielsen, N., Annborn, M., et al (2015) Survival in patients without acute ST elevation after cardiac arrest and association with early coronary angiography: a post hoc analysis from TTM trial. *Intensive Care Med* 41:856-864.
 27. Perman, S., Goyal, M., Neumar, R., et al (2014) Clinical applications of targeted temperature management. *CHEST* 145:386-393.
 28. Polderman, K., Herold, I. (2009) Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in intensive care unit: Practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med* 37:1101-1120.
 29. Lopez-de-Sa, E., Rey, J., Armada, E., et al (2012) Hypothermia in comatose survivors from out-of-hospital cardiac arrest: pilot trial comparing 2 levels of target temperature. *Circulation* 126:2826-2833.
 30. Kim, Y., Yim, H., Jeong, S., et al (2012) Does therapeutic hypothermia benefit adult cardiac arrest patients presenting with non-shockable initial rhythms?: A systematic review and meta-analysis of randomize and non-randomized studies. *Resuscitation* 83:188-196.
 31. Vaahersalo, J., Hiltunen, P., Tiainen, M., et al (2013) Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in Finnish intensive care units: the FINNRESUSCI study. *Intensive Care Med* 39:826-837.
 32. Choi, S., Shin, S., Ro, Y., et al (2016) Effect of therapeutic hypothermia on the outcomes after out-of-hospital cardiac arrest according to initial ECG rhythm and witnessed status: A nationwide observational interaction analysis. *Resuscitation* 100:51-59.
 33. Nielsen, N., Frberg, H., Gluud, C., et al (2011) Hypothermia after cardiac arrest should be further evaluated – A systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *International Journal of Cardiology* 151:333-341.
 34. Vargas, M., Servillo, G., Sutherasan, Y., et al (2014) Effects of in-hospital low targeted temperature after out of hospital cardiac arrest: a systematic review with meta-analysis of randomized trials. *Resuscitation* 91:8-18.

35. Sung, G., Bosson, N., Kaji, A., et al (2016) Therapeutic hypothermia after resuscitation from a non-shockable rhythm improves outcomes in a regionalized system of cardiac arrest care. *Neurocrit Care* 24:90-96.
36. Testori, C., Sterz, F., Behringer, W., et al (2011) Mild therapeutic hypothermia is associated with favourable outcome in patients after cardiac arrest with non-shockable rhythms. *Resuscitation* 82:1162:1167.
37. Geabhardt, K., Guyette, F., Doshi, A., et al (2013) Prevalence and effect of fever on outcome following resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation* 84:1062-1067.
38. Lee, B., Inui, D., Suh, G., et al (2012) Association of body emperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study. *Critical Care* 16:R33.
39. Nielsen, N., Friberg, H., Gluud, C., et al (2011) Hypothermia after cardiac arrest should be further evaluated – A systematic review of randomized trials with meta—analysis and trial sequential analysis. *International Journal of Cardiology* 151:333-341.
40. Nielsen, N., Wetterslev, J., Cronberg, T., et al (2013) Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 369:2197-2206.
41. Laurent, I., Adrie, C., Vinsonneau, C., et al (2005) High-volume hemofiltration after out-of-hospital cardiac arrest. *JACC* 46:432-437.
42. Lilja, G., Nielsen, N., Friberg, H., et al (2015) Cognitive function in survivors of out-of-hospital cardiac arrest after target temperature management at 33°C versus 36 °C. *Circulation* 131:1340-1349.
43. Dumas, F., Drimalde, D., Zuber, B., et al (2011) Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and non-shockable patients? *Circulation* 123:877-886.
44. Sandroni, C., Cavallaro, F., Antonelli, M., et al (2013) Therapeutic hypothermia: is it effective for non-VF/VT cardiac arrest? *Critical Care* 17:215.
45. Nakajima, Y. (2016) Controversies in the temperature management of critically ill patients. *J Anesth* 30:873-883.
46. Geabhardt, K., Guyette, F., Doshi, A., et al (2013) Prevalence and effect of fever on outcome following resuscitation from cardiac arrest. *Resuscitation* 84:1062-1067.

47. Lee, B., Inui, D., Suh, G., et al (2012) Association of body emperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study. *Critical Care* 16:R33.
48. Kim, F., Nichol, G., Maynard, C., et al (2013) Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurologic status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial. *JAMA* 311:45-52.
49. Debaty, G., Maignan, M., Savary, D., et al (2014) Impact of intra-arrest therapeutic hypothermia in outcomes of prehospital cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 40:1832-1842.
50. Perman, S., Ellenberg, J., Grossestreuer, A., et al (2014) Shorter time to target temperature is associated with poor neurologic outcome in post-arrest patients treated with targeted temperature management. *Resuscitation* 88:114-119.
51. Castren, M., Nordberg, P., Svensson, L., et al (2010) Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomizes, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation* 122:729-736.
52. Scolletta, S., Taccone, F., Nordberg, P., et al (2012) Intra-arrest during cardiac arrest: a systematic review. *Critical Care* 16:R41.
53. Arrich, J., Holzer, M., Havel, C., Herkner, M. (2016) Pre-hospital versus in-hospital initiaton of cooling for survival and neuroprotection after out-of-hospital cardiac arrest. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue 3. Art. No.: CD010570.
54. Arrich, J., Holzer, M., Havel, C., et al (2016) Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue 2. Art. No.: CD 004128.
55. Niemann, C., Feiner, J., Swain, S., et al (2015) Therapeutic hypothermia in deceased organ donors and kidney-graft function. *NEJM* 373:405-414.
56. Perchiazzi, G., Nordberg, P., Oh, S., Taccone, F., Stub, D., Varon, J., Eastwood, G., et al (2014) Targeted temperature management after cardiac arrest. *NEJM* 370:1356-1361.
57. Fukuda, T. (2016) Targeted temperature management for adult out-of-hospital cardiac arrest: current concepts and clinical applications. *Journal of Intensive Care* 4:30.

X. Anexos

Tabela 1 – SPPCR – Fisiopatologia, Manifestações Clínicas e Potenciais Tratamentos.

(5)

Syndrome	Pathophysiology	Clinical manifestation	Potential treatments
Post-cardiac arrest brain injury	<ul style="list-style-type: none"> • Impaired cerebrovascular autoregulation • Cerebral oedema (limited) • Postischaemic neurodegeneration 	<ul style="list-style-type: none"> • Coma • Seizures • Myoclonus • Cognitive dysfunction • Persistent vegetative state • Secondary Parkinsonism • Cortical stroke • Spinal stroke • Brain death 	<ul style="list-style-type: none"> • Therapeutic hypothermia¹⁷⁷ • Early haemodynamic optimization • Airway protection and mechanical ventilation • Seizure control • Controlled reoxygenation (SaO₂ 94%-96%) • Supportive care
Post-cardiac arrest myocardial dysfunction	<ul style="list-style-type: none"> • Global hypokinesis (myocardial stunning) • Reduced cardiac output • ACS 	<ul style="list-style-type: none"> • Early revascularization of AMI^{171,373} • Hypotension • Dysrhythmias • Cardiovascular collapse 	<ul style="list-style-type: none"> • Early haemodynamic optimization • Intravenous fluid⁹⁷ • Inotropes⁹⁷ • IABP^{13,160} • LVAD¹⁶¹ • ECMO³⁶¹
Systemic ischaemia/reperfusion response	<ul style="list-style-type: none"> • Systemic inflammatory response syndrome • Impaired vasoregulation • Increased coagulation • Adrenal suppression • Impaired tissue oxygen delivery and utilisation • Impaired resistance to infection 	<ul style="list-style-type: none"> • Ongoing tissue hypoxia/ischaemia • Hypotension • Cardiovascular collapse • Pyrexia (fever) • Hyperglycaemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Early haemodynamic optimization • Intravenous fluid • Vasopressors • High-volume haemofiltration³⁷⁴ • Temperature control
Persistent precipitating pathology	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular disease (AMI/ACS, cardiomyopathy) • Pulmonary disease (COPD, asthma) • CNS disease (CVA) • Thromboembolic disease (PE) • Toxicologic (overdose, poisoning) • Infection (sepsis, pneumonia) • Hypovolaemia (haemorrhage, dehydration) 	<ul style="list-style-type: none"> • Specific to aetiology, but complicated by concomitant PCAS 	<ul style="list-style-type: none"> • Glucose control²²⁰ • Antibiotics for documented infection • Disease-specific interventions guided by patient condition concomitant PCAS

ACS indicates acute coronary syndrome; AMI, acute myocardial infarction; IABP, intra-aortic balloon pump; LVAD, left ventricular assist device; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CNS, central nervous system; CVA, cerebrovascular accident; PE, pulmonary embolism; and PCAS, post-cardiac arrest syndrome.

Return of spontaneous circulation and comatose

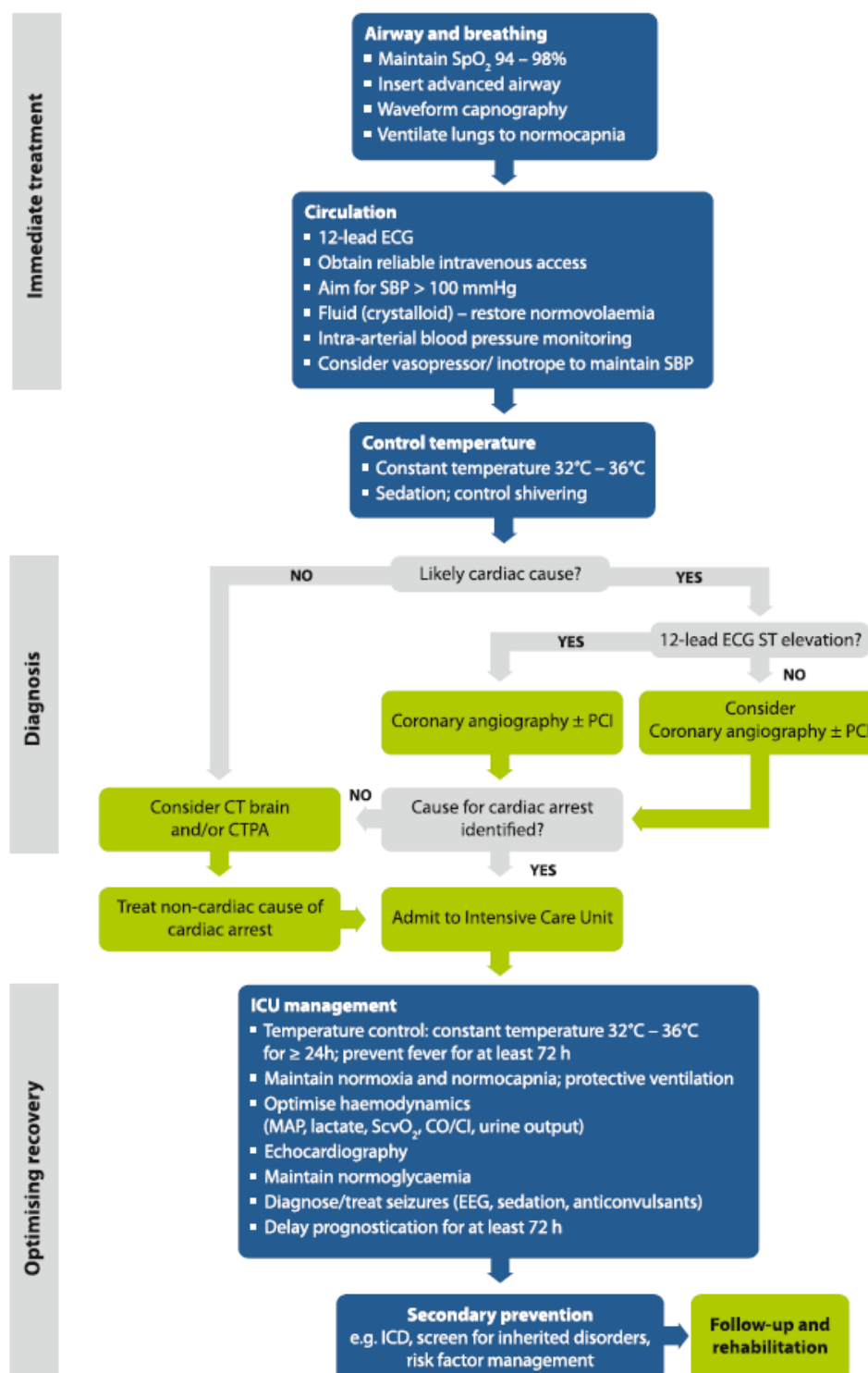


Fig. 5.1. Post-resuscitation care algorithm. SBP: systolic blood pressure; PCI: percutaneous coronary intervention; CTPA: computed tomography pulmonary angiogram; ICU: intensive care unit; MAP: mean arterial pressure; ScvO₂: central venous oxygenation; CO/CI: cardiac output/cardiac index; EEG: electroencephalography; ICD: implanted cardioverter defibrillator.